Heme Metabolism (3)

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته .. بِسْمِ اللهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بدأنا الكلام عن ال **Heme Catabolism** المرة اللي فاتت..

وقلنا إن other hemoproteins **1 gm** + hemoglobin **6.25 gm**بيتكسروا يوميا، فال heme ينفصل عن ال globin. ال hemeبيتكسر بال tissue macrophages ل bilirubin، وال globinبيتكسر ل amino acid.

كل hemoglobin **1 gm**بيديني bilirubin **35 mg**، فال **6.25 gm** هيدوني **250 mg**-ودول بيدوني في الآخر **Urobilin**أو **Stercobilin**وده بينزل في ال stool وجزء صغير جدا بينزل في ال urine(**4 mg**) وفرق الكمية ده هو اللي بيخلي ال stool غامق وال urine فاتح.

ال bilirubinبيمشي في الدم متشال على albumin*لأنه مابيدوبش في المياه*، وده بنسميه hemobilirubinأو Indirectbilirubin لأنه مابيديش **Van den Bergh Reaction** direct. بعد كده بيبقى taken up by the liver cell ب facilitated transport وال albumin يفضل بره.

جوه ال liver cell ال Bilirubin يحصله conjugationمع 2 Glucuronic acid ويتحول إلى Bilirubin Diglucuronide ب enzyme اسمه **Bilirubin-UDP Glucuronyl Transferase**.

بعد كده ال Bilirubin Diglucuronide أو Conjugated Bilirubin يبقى actively secreted into bile وينزل في ال **intestine**و successively يحصله reductionبال intestinal bacteria إلى Stercobilinogenاللي مالوش لون إنما by exposure to O_2 يتحول ل Stercobilinوده بيديني the brown color of stool.

ال Stercobilinogen ممكن جزء منه يحصله absorption يروح للدم وال liver يرجع ياخده وينزله في ال bileتاني، إنما جزء صغير منه بينزل في ال urine وده by exposure to O_2 يديني Urobilinاللي هو بيدي ال normal yellow color of urine.

Jaundice

ال jaundice معناها إن الجسم يبقى أصفر نتيجة زيادة ال bilirubin.

ال bilirubin في الطبيعي بيبقى**0.2 - 1.2 mg/dl**.

ولو زاد عن **1.2 mg/dl**بنسمي ده Hyperbilirubinemia.

هل معنى ال hyperbilirubinemia إن الجسم لازم يبقى لونه أصفر؟؟ لأ.

VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

- لو ال bilirubin كان من 1.3 - 2.0 mg/dl يبقى ده Latent Jaundice والجسم لونه مش باين إنه أصفر.
- لو ال 2.0 mg/dl<bilirubin نسمي ده Manifest Jaundice والجسم يبقى لونه أصفر.

خدوا بالكو إن ال latent وال manifest دول درجات من ال jaundice مش أنواع..

أمال إيه أنواع ال jaundice؟؟

بنقسمها ل Unconjugated Hyperbilirubinemia وConjugated Hyperbilirubinemia.

أسباب ال Jaundice: "بالترتيب مش بالأهمية"

1. **Increased production of bilirubin:** ده بيحصل لو زاد تكسير ال hemoglobin في حالة ال Hemolysis. في الحالة دي مين اللي بيزيد؟ ال direct ولا ال indirect؟ ال indirect لأنه لسه ماعداش على ال liver.
2. **Decreased Uptake of bilirubin by the liver:** زي في حالة ال Hepatitis وبردو يزيد ال indirect.
3. **Decreased conjugation of bilirubin:** ويزيد ال inderct. إمتى يحصل؟
   - في ال neonatal period عشان لسه ال enzyme ماتعملش، ف normally ممكن ال bilirubin يزيد بعد الولادة ب 2 - 3 days وتستمر لمدة أسبوعين.
   - Crigler-Najjar Syndrome
   - GilbertSyndrome
4. **Decreased secretion:**
   - ObstructiveJaundice
   - Dubin-Johnson Syndrome
   - RotorSyndrome
   - Hepatitis

Unconjugated Hyperbilirubinemia	Conjugated Hyperbilirubinemia
Direct Bilirubin <25% of total	Direct Bilirubin >25% of total
Hemolytic Jaundice	Obstructive Jaundice
Neonatal Jaundice	Dubin-Johnson Syndrome
Gilbert Syndrome	Rotor Syndrome
Crigler-Najjar Syndrome	
Hepatitis	Hepatitis

دي أنواع ال jaundice سريعا.. نشوف بقى كل واحد منهم بالتفصيل..

Hemolytic Jaundice

إيه أسباب ال hemolysis؟

- **Abnormal Hemoglobin:** Sicklecellanemiaو Thalassemia بالذات ال β-Thalassemia، إشمعنى؟ لأن فيها accumulation of α-chains ودول بي associate مع بعض ومالهمش أي استعمال ولما يزيدوا في ال red cell يعملوا injuryلل cell membrane.
- **Abnormal red cell membrane:** Spherocytosis و Elliptocytosis
- **Red cell enzyme deficiency:** G6PD و PyruvateKinase
- **Red cell antibodies:** Incompatiblebloodtransfusion و ErythroblastosisFetalis
- **Infection:** Malaria

اللي يهمنا أكتر ال hemolysis ده يؤدي إلى إيه؟

هيبقى فيه increased production of bilirubin ونوعه unconjugatedفهيزيد ال serum indirectbilirubin، وده not excreted in urine وبالتالي ال urine is normal in color، وعشان كده بنسميها **Acholuric Jaundice** "acholuric = no bile in urine".

أمال ال bilirubin اللي اتكسر ده هيروح فين؟ في ال intestine. وبالتالي يزيد ال Stercobilinogen وال strecobilin فيبقى عنده **dark stools**.

اتفقنا إن جزء من ال stercobilinogen الزيادة ده هيروح تاني للblood وينزل في ال urine. فهل ال urobilinogenالكتير ده هيعمل حاجة؟ لأمايلحقش ولكن **لو اتعرض ال urine للضوءهيغمق بسرعة**. ولكن دي أحيانا مش بتبقى حاجة ملحوظة ومش دي طريقة التشخيص على أي حال.

Neonatal Jaundice

بيحصل في كتير من الأطفال لمدة أسبوعين بعد الولادة.

أولا الأطفال بيبقى عندهم زيادة في ال hemolysis لأن ال hemoglobin عندهم أعلى من الطبيعي بكتير (**20 gm/dl**) عشان عندهم hypoxia وده عادي جدا في الأطفال، بعد كده بيقل طبعا أقل من ال adults.

وزيادة ال hemolysis دي هتزود ال indirect bilirubin serum قد يصل ل **13 mg/dl**وبردومابينزلش في ال urine "**acholuric jaundice**" وده طبيعي جدا.

وال liverإياخده ولكن ال **Bilirubin-UDP Glucuronyl Transferase** enzyme ناقص وبالتالي ال bilirubin can't be exreted by the liver وبالتالي يبقى **لون ال stool فاتح**، وده الفرق بينه وبين ال hemolysis العادي.

طب يا ترى الأطفال دول بيعملولهم إيه؟

طول ما هو أقل من 13 mg/dl ما يلزمش نعمل حاجة خالص.

لو ابتدى يعدي ال 13 ممكن نعملهم phototherapyيعني نعرضه لضوء عند حوالي **450 nm**، وده بيغير ال bilirubin -مش بيعمله conjugation طبعا لأن ال enzyme مش موجود- ولكن بيخليه more soluble.

طب هو أصلاً ليه ال bilirubin is insoluble؟

لأنه موجود في هيئة بحيث إن ال propionate substrate اللي بيدوله polarity بيبقوا ماسكين مع بعض ب hydrogen bond وبالتالي ال polarity بتروح.

فال phototherapy بتحوله ل cis form بحيث إنه يبقى water soluble، بيفك ال bonding بين ال propionate.

لو لاقينا العملية شديدة وال phototherapy مش جايب نتيجة أوي، ممكن نديهم Phenobarbital وده واحد من ال barbiturates وهو sedative وفي نفس الوقت antiepileptic ولكنه can induce the production of the enzyme.

بعد كده عندنا syndromes فيها نقص في ال **Bilirubin-UDP Glucuronyl Transferase**.

Crigler-Najjar Syndrome Type 1, Crigler-Najjar Syndrome Type 2, Gilbert Syndrome

	Crigler-Najjar Syndrome Type 1	Crigler-Najjar Syndrome Type 2	Gilbert Syndrome
Deficiency of Bilirubin UGT	Complete	Marked	Partial
Bilirubin excretion by the liver	Fails	Markedly affected	Little affected
Serum indirect bilirubin	>20 mg/dl	<20 mg/dl	<5 mg/dl
Jaundice	Acholuric	Acholuric	Acholuric
Kernicterus	Present	Absent	Absent
Phenobarbital	No effect	Partial effect	No need
Effect on life style	Fatal within 1 year	Lives longer	Normal life
Serum enzymes ALT, AST, ALP, GGT	Normal	Normal	Normal

Kernicterusيعني brain damage نتيجة ال bilirubin الزيادة لأنه لما بيزيد عن ال **20 mg/dl**، بيعدي ال blood brain barrier.

ال serum enzymes دول بنستعملهم في تشخيص ال liver diseases وكلهم بيبقوا طبيعيين تماما في ال 3 syndromes لأن مافيش liver cell damage ولا obstruction. مين هم؟

- ✓ Alanine Transaminase:**ALT**
- ✓ Aspartate Transaminase:**AST**
- ✓ Alkaline Phosphatase:**ALP**
- ✓ γ-Glutamyl Transferase:**GGT**

Dubin-Johnson Syndrome, Rotor Syndrome

الاتنين دول فيهم defective secretion في ال conjugated bilirubin.

وبالتالي ال direct bilirubin بيزيد في الدم.

وبما إنه water soluble ومش بيمسك في albumin يبقى هينزل في ال urine ويعمل bilirubinuria وبالتالي يبقى فيه dark colored urine.

وفي نفس الوقت ما دام مانزلش في ال bile، يبقى ال stercobilin هيقل في ال stool ويعمل **light colored stools**.

ولكن ال ALP و GGT بيبقوا normal in serum لأن العيب بيبقى في ال secretion وليس ال liver cell injury.

إيه الفرق بين ال 2 syndromes؟

*إن فيه **melanin-like pigments** في ال hepatocytes في حالة ال Dubin-Johnson syndrome.*

Obstructive Jaundice

أسبابها: Gallstones أو CancerHeadofPancreas أو Pancreatitis أو BiliaryCirrhosis.

وده يؤدي إلى إننا مش هنعرف نعمل secretion of bile وبالتالي يزيد ال directbilirubin في الدم ويعمل bilirubinuria و **dark colored urine**.

وفي نفس الوقت مادام مانزلش ال bilirubin في ال intestine؛ يقل ال intestinal stercobilinogen and stercobilin ويبقى لون ال stool فاتح "clay-colored stooles".

وبما إن ال intestinal stercobilinogen قل فال urobilinogen كمان هيقل وده مالوش تأثير على أي حال لأن ال urine غامق جدا نتيجة ال bilirubin اللي نزل.

اللي بيساعدني على التشخيص هو قياس ال enzyme:

- ✓ Normal:**ALT & AST**
- ✓ Elevated:**ALP & GGT** " بيحصلهم induction في حالة ال biliary obstruction"

وهيبقى فيه كمان bile salts in urine ولو إن ده مش مهم clinically.

Hepatocellular Jaundice (Hepatotoxic Jaundice)

بيبقى فيه liver cell injury.

إيه أسبابها؟

1. من أشهر الأسباب طبعا ال ViralHepatitis بأنواعه
2. ممكن كمان بعض الأدوية: (Panadol) Paracetamol "المفروض الاستعمال لا يتجاوز **8** أقراص في اليوم، القرص فيه **0.5 gm** يعني مانزودش عن **4 gm/day**"، طب لو فيه severe headache مثلاً؟؟ ناخد حاجة تانية. وأيضا Carbontetrachloride وChloroform.

طب هيحصل إيه؟

- هيبقى فيه نقص في ال conjugation فال indirect bilirubin هيزيد.
- وفي نفس الوقت هيبقى فيه *swelling of hepatocytes* وده يؤدي ل obstruction of biliary canaliculi داخل ال liver ويقل ال stercobilinogen ال intestinal وال stercobilin ويبقى فيه **clay colored stools**. ومادام حصل obstruction يبقى هيزيد كمان ال direct bilirubin وبالتالي ينزل في ال urine ويبقى **dark-colored urine**.

هنلاقي هنا إن ال **ALT** و**AST** و **GGT** عاليين لأن فيه liver cell injury، إنما ال **ALP** عادة مابيعلاش لأن ال obstruction بيبقى لمدة قصيرة فماليحقش يزيد.

	Hemolytic Jaundice	Hepatic Jaundice	Obstructive Jaundice
Direct Bilirubin	Normal	↑ - ↑↑↑	↑↑↑
Indirect Bilirubin	↑ - ↑↑	↑ - ↑↑	N - ↑
ALT & AST	N	↑↑↑	N - ↑
GGT	N	↑↑↑	↑↑↑
ALP	N	N	↑↑↑
Urine Bilirubin	Absent	↑ - ↑↑↑	↑↑↑
Urine Bile Salts	Absent	↑ - ↑↑↑	↑↑↑
Urine Urobilinogen	↑↑	Absent - ↑	Absent
Stool Stercobilin	↑↑	↓ - N	↓

*ال obstruction لو طول ممكن يعمل liver cell injury عشان كده ممكن ال ALT & AST ي slightly increase في ال Obstructive Jaundice.

Purines and Pyrimidines Metabolism (1)

- **Sources:** Nucleic acids (DNA & RNA)

إحنا عارفين إن ال Purines and Pyrimidines موجودين في ال جسم mostly على هيئة Nucleic acids، هل موجودين على هيئة أخرى؟ آه، Free Nucleotides زي NAD, FAD, Co-A ولكن دول لا يقاسوا بكمية ال purines and pyrimidines اللي موجودة في ال nucleic acids. ولو إنه كمصدر مايهمنيش لأني بصنع اللي بحتاجه في جسمي. *أمال بنتكلم عليهم ليه؟* لأن لو زادت ال nucleic acids في الأكل ممكن يبقوا مضرين عشان هيتحولوا ل uric acid وده ممكن يعمل arthritis.

إيه أكتر حاجة فيها nucleic acids؟ **Liver** (0.5%) and **Meat** (0.2%). إشمعنى ال liver في كتير أوي كده؟ لأن نسبة ال nuclei عالية جدا زائد إن كمية ال ribosomes عالية لأنه بيعمل protein synthesis كتير.

ال **cereals** and **legumes** فيهم proteins ولكن ال nucleic acids فيهم قليلة، فدول نسمح بيهم في حالات ال **gout**.

ال **eggs** فيها nucleic acids ولكن قليلة أوي ومعظمها في صفار البيض، بياض البيض مافيهوش خالص.

ال **milk** and its products فيهم proteins كويسة ومافيهومش nucleic acids فدول بردو من المصادر الرئيسية للبروتينات للناس اللي عندهم gout.

- **Digestion:** ال DNA & RNA بيحصلهم إيه بعد ما ناكلهم؟

فيه **DNase** و **RNase** بيكسروا ال **DNA** وال **RNA** إلى **polynucleotides** وال enzymes دي secreted by the pancres.

بعد كده ال polynucleotides بيتكسروا ب **Polynucleotidase** -secreted by the intestine- إلى **nucleotides**.

وبعدين بال **Nucleotidase** يتكسروا إلى **Phosphate** + **nucleosides**. خدوا بالكو ال nucleotidase ده hydrolase بيكسر بإضافة H_2O.

بعد كده ال nucleosides تتكسر بال **Nucleosidase** بإضافة phosphate. فال **nitrogenbase** (purine or pyrimidine) يتفصل عن ال pentose اللي بيتضاف عليه phosphate في نفس الوقت ويبقى **Pentose1-phosphate** وال pentose ده ribose أو deoxyribose. *وبالتالي كلمة nucleosidase دي مش صح لأنه phosphorylase مش hydrolase لكنها ما زالت مستعملة.*

- **Absorption:**

ال nucleotides مايحصلهاش امتصاص عشان فيها phosphate مديها charge -ve تمنعها من دخول الخلية.

ال nucleosidesبقى ممكن تمتص ودي نقطة مهمة عشان في أحد الأمراض بندي nucleosides كمصدر للpyrimidines زي ما هنشوف بعدين.

ال purines وال pyrimidinesبردوare poorly absorbed. أمال ال purines يحصلها إيه؟ الله أعلم بال intestinal mucosa ولا بال intestinal bacteria ال purinesبتتحول إلى uric acid اللي ممكن يبقى absorbed وبالتالي يزود درجة ال gout.

وعشان كده بنقلل ال intake of nucleic acids في حالات ال gout بتقليل ال meat, liver and kidney، وبندي cereals و legumes اللي هي البقول زي الفول والبسلة و milk and its products و eggs.

هنتكلم بعد كده عن كيف نبني purine nucleotides. خدوا بالكوبنقولpurine nucleotides مش purines لأن إحنا دايما بنبني ال purines & pyrimidines على هيئة nucleotides لأنها هي المفيدة ليا، لو عندي purine لوحده هيبقى فيه مشكلة في استعماله زي ما هنشوف بعدين.

فيه عندي طريقتين لبناء ال purine nucleotides (PNT):

- **De Novo System:** أبني ال PNT من وحدات بسيطة جدا هنشوفها دلوقتي.
- **Salvage System:** عندي purines و purine nucleosides (PNS) اللي جايين من تكسير ال PNTوهحولهم ل PNT بدل ما يتكسروا ويدوني uric acid. لأن كلمة salvage يعني إيه يا ولاد؟ يعني إنقاذ. فأنا كده أنقذتهم من التكسير ومن إنهم يعملوا uric acid.

إيه فايدة ال Salvage System؟

- Supplies PNT to tissues incapable of De Novo Synthesis: زي ال brain وال RBCs precursors و polymorphonuclear leukocytes (PNLs).
- بيقلل ال need for De Novo System
- بيقلل ال formation of uric acid

نكمل المرة الجاية إن شاء الله..